

G. Rogler¹ · H.-P. Wirth² · P. Bauerfeind¹ · B. Müllhaupt¹ · T. Rösch³ · R. Schöffl⁴ · W. Schwizer¹ · M. Fried¹

¹ Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, UniversitätsSpital Zürich

² GastroZentrumKreuzlingen, Kreuzlingen

³ Universitätsklinikum Charité, Campus Virchow-Klinikum, Berlin

⁴ Krankenhaus der Elisabethinen, Gastroenterologie/Hepatologie, Linz

Gastro-Highlights 2009

Hepatology

Zur Behandlung der chronischen Hepatitis C werden derzeit eine Vielzahl von neuen Substanzen klinisch erprobt. Die Protease- und Polymeraseinhibitoren werden in den nächsten Jahren vermutlich zu einem wesentlichen Bestandteil der spezifischen antiviralen Therapie [1]. So führte die Verabreichung von Telaprevir zusätzlich zu einer Behandlung mit pegyliertem Interferon- α 2a und Ribavirin über 12 Wochen in einer europäischen Studie mit 334 bisher unbehandelten Patienten mit einer chronischen Hepatitis C vom Genotyp 1 zu einer signifikant größeren Ansprechrate bezüglich anhaltender Viruselimination als die 48-wöchige Standardtherapie mit pegyliertem Interferon- α 2a und Ribavirin. Dies ging jedoch mit einer erhöhten Inzidenz von Pruritus, Hautausschlag und Anämie einher [2]. Die 28- und 48-wöchige Behandlung mit pegyliertem Interferon- α 2b und Ribavirin in Kombination mit Boceprevir bewirkte in einer Multicenterstudie mit 520 bisher unbehandelten Patienten mit einer chronischen Hepatitis C vom Genotyp 1 gegenüber der 48-wöchigen Standardtherapie mit Interferon- α 2b und Ribavirin eine signifikante Erhöhung der Ansprechrate bezüglich dauerhafter Viruselimination [3].

— **Eine US-amerikanische Studie unterstreicht das nicht zu vernachlässigende Komplikationsrisiko der Lebendlebertransplantation.**

Laut dieser retrospektiven Studie [4] erlitten 148 der 393 Spender eine oder zwei

Komplikationen. Dabei handelte es sich in 47% der Fälle um Komplikationen vom Schweregrad 2 und in 5% der Fälle sogar um Komplikationen vom Grad 3 oder 4.

In einer prospektiven Studie mit 230 Patienten mit einer primären sklerosierenden Cholangitis entwickelten nach der Lebertransplantation 23,5% der Empfänger ein Rezidiv. Die mediane rezidivfreie Überlebenszeit betrug 4,6 Jahre. Sie konnte durch eine prä- oder perioperative Kolorektomie signifikant verlängert werden [5].

Pankreas

In einer großen britischen Studie mit 963 Patienten wurde eine gegenüber früheren Angaben wesentlich höhere altersstandardisierte Inzidenz von jährlich 56,5 akuten Pankreatitiden pro 100.000 Einwohner gefunden. Die Inzidenz war bei den Patienten mit der stärksten sozioökonomischen Benachteiligung im Vergleich zu denjenigen mit der geringsten Benachteiligung um den Faktor 2,4 erhöht und vor allem auf Alkoholabusus zurückzuführen [6]. Gemäß einer über 10 Jahre durchgeführten US-amerikanischen Studie ging eine während der Schwangerschaft aufgetretene Pankreatitis, die zumeist mit Alkoholabusus zusammenhing und bei der es sich mit einer Häufigkeit von 0,03% um ein eher seltenes Ereignis handelte, mit einer erhöhten Frühgeburtenrate einher [7]. Die Reduktion des 50%igen Rezidivrisikos bei alkoholbedingter akuter Pankreatitis war Thema einer kontrollierten finnischen Studie, die 120 Patienten mit ei-

ner ersten Krankheitsepisode umfasste. Im Vergleich zu einer nur bei der Krankenhausentlassung erfolgenden Beratung ließ sich die Rezidivhäufigkeit durch eine auf den Lebensstil fokussierte Beratung, die alle 6 Monate wiederholt wird, deutlich senken [8].

Die Resultate einer US-amerikanischen Studie mit 381 Patienten, die an einer idiopathischen chronischen Pankreatitis litten, zeigen, dass nahezu die Hälfte der Patienten eine oder mehrere Mutationen des Zystische-Fibrose-Transmembranregulator-(CFTR-)Gens, des Serinprotease-Inhibitor-1-(SPINK1-)Gens oder des Serinprotease-1-(PRSS1-)Gens aufwiesen [9]. Die Prävalenz der hereditären chronischen Pankreatitis beträgt gemäß einer nationalen Erhebung in Frankreich 0,3 Fälle pro 100.000 Einwohner, wobei in 68% der Fälle eine PRSS1-Gen-Mutation vorlag und nahezu die Hälfte der Todesfälle durch das Pankreaskarzinom verursacht wurde [10].

Die aus tierexperimentellen Untersuchungen vermutete protektive Wirkung der Flavonoide wird durch die Resultate einer Kohortenstudie mit 27.111 finnischen Rauchern gestützt, in der das Risiko für ein Pankreaskarzinom bei einer flavonoidreichen Ernährung signifikant verringert war [11].

In einer prospektiven US-amerikanischen Studie litt bei den 512 Patienten mit einem Pankreaskarzinom ein signi-

Zusammenfassung von Referaten anlässlich des gastroenterologischen Symposiums am UniversitätsSpital Zürich vom 20. Juni 2009 unter der Leitung von Professor Michael Fried.

fikant größerer Anteil an einem – insbesondere neu diagnostizierten – Diabetes mellitus als bei den 933 altersgleichen Kontrollen. Der neu manifestierte Diabetes mellitus bildete sich im Gegensatz zum langjährigem Diabetes mellitus nach der Pankreatikoduodenektomie in über der Hälfte der Fälle zurück [12].

Gastrointestinale Endoskopie und Onkologie

Zur Wirksamkeit der Radiofrequenzablation zeigte eine scheinkontrollierte US-amerikanische Multicenterstudie mit 127 Patienten mit einem neoplastischen Barrett-Ösophagus, dass bei 90,5% der Patienten eine komplette Eradikation der niedriggradigen Dysplasie, bei 81,0% der Patienten eine vollständige Entfernung der hochgradigen Dysplasie und bei 77,4% der Patienten eine komplette Eradikation des Barrett-Ösophagus erreicht wurde [13]. Die kombinierte Anwendung der endoskopischen Resektion und der Radiofrequenzablation ergab in einer Studie bei 30 der 31 Patienten mit einem neoplastischen Barrett-Ösophagus eine komplette Remission der Dysplasie und des Barrett-Ösophagus. Nach einer Nachbeobachtungsdauer von 12 Monaten trat bei einem Patienten ein Rezidiv des Barrett-Ösophagus auf [14].

Bezüglich der Frage, bei welchen gastrointestinalen Symptomen eine diagnostische Koloskopie indiziert ist, zeigte eine prospektive deutsche Multicenterstudie, dass die Prävalenz von Karzinomen bei den 605 diagnostischen Koloskopien lediglich im Falle von Blutungen, nicht aber im Falle von Diarrhö und Schmerzen signifikant höher war als bei den 792 Screeningkoloskopien [15]. Nach einer Metaanalyse von 12 Studien zur Sicherheit und Effizienz der von niedergelassenen Allgemeinärzten in den USA durchgeführten Screeningkoloskopie wurde das Zökum bei 89,2% der 18.292 untersuchten Patienten erreicht, wobei Adenome in 28,9% der Fälle und Adenokarzinome in 1,7% der Fälle entdeckt wurden und lediglich in 0,04% der Fälle Komplikationen auftraten [16]. Die niedergelassenen Gastroenterologen konnten im Rahmen einer nationalen Erhe-

bung in Deutschland mit 269.144 ausgewerteten Screeningkoloskopien die Adenome mit einer Treffsicherheit von 19% nachweisen, während die Komplikationsrate 0,26% betrug [17].

Nach den Resultaten einer kanadischen Fallkontrollstudie zur präventiven Bedeutung der Koloskopie bewirkte die Untersuchung eine Reduktion der Mortalität infolge eines kolorektalen Karzinoms um 37% (mediane Nachbeobachtungsdauer 7,8 Jahre). Die durch ein linksseitiges kolorektales Karzinom bedingte Mortalität wurde um 67% reduziert, während sie sich bei einem rechtsseitigen kolorektalen Karzinoms jedoch kaum beeinflussen ließ [18].

Kolorektales Karzinom

Die Behandlung mit dem monoklonalen Antikörper Cetuximab führte in einer australischen Studie an 572 Patienten mit einem fortgeschrittenen kolorektalen Karzinom gegenüber den rein palliativen Maßnahmen im Falle von KRAS-Wildtyp-Tumoren zu einer signifikanten Verlängerung der medianen Überlebenszeit von 4,8 auf 9,5 Monate. Im Falle von KRAS-Gen-Mutationen ergab die Therapie mit Cetuximab keine Verbesserung des Überlebens [19]. Im Einklang mit diesem Resultat bewirkte die Verabreichung von Cetuximab zusätzlich zu einer Chemotherapie mit Irinotecan, Fluorouracil und Leucovorin in einer belgischen Studie mit 1198 Patienten mit einem metastasierenden kolorektalen Karzinom gegenüber der alleinigen Chemotherapie bei den KRAS-Wildtyp-Tumoren eine Verlängerung der medianen Überlebenszeit von 21,0 auf 24,9 Monate. Sie hatte ebenfalls keinen Einfluss auf das Überleben der Patienten mit einer KRAS-Mutation, weshalb in Zukunft vor einer Chemotherapie mit Cetuximab die Bestimmung des KRAS-Mutations-Status routinemäßig durchgeführt werden sollte [20].

Im Rahmen einer US-amerikanischen Studie wurde bei den 1256 Personen, deren initiale Koloskopie einen negativen Befund ergeben hatte, bei einer Kontrollkoloskopie nach durchschnittlich 5,3 Jahren lediglich in 16% der Fälle ein Adenom und nur in 1,3% der Fälle ein fortgeschrittenes Adenom entdeckt. Somit erscheint

ein Intervall von 5 Jahren für die Screeningkoloskopie ausreichend [23].

Zur Frage nach dem Entartungsgrad von kleinen Polypen zeigte eine US-amerikanische Studie mit 13.992 asymptomatischen Personen, dass die bei 6360 Personen entdeckten Polypen bei einer Größe von 1–5 mm in 1,7% der Fälle und bei einer Größe von 6–9 mm sogar in 6,6% der Fälle eine fortgeschrittene Histologie aufwiesen [24].

Im Hinblick auf eine Verbesserung des nichtinvasiven Nachweises von kolorektalen Karzinomen wurde in einer niederländischen Studie mit 20.623 Personen die effektive Detektionsrate eines immunologischen fäkalen Hämokulttests ermittelt, die für fortgeschrittene Adenome und Karzinome mit 1,4% signifikant höher war als die mit dem herkömmlichen fäkalen Hämokulttest erreichten 0,6% [21]. Allerdings ergaben sich in einer prospektiven deutschen Studie mit 1319 asymptomatischen Personen für die sechs überprüften immunologischen fäkalen Hämokulttests stark variierende Ergebnisse, so dass lediglich die beiden Tests „immoCARE-C“ und „FOB advanced“ als empfehlenswert für die Anwendung in der Praxis eingestuft werden konnten [22].

Ösophaguserkrankungen

Nachdem mit der hochauflösenden Ösophagusmanometrie in einer US-amerikanischen Studie bei 75 asymptomatischen Personen die Morphologie und die Relaxationscharakteristika des normalen unteren Ösophagussphinkters aufgezeigt werden konnten [25, 26], wurden in einer weiteren Studie die klinischen Charakteristika der Achalasie bei 99 Patienten mit einer neu diagnostizierten Erkrankung ermittelt. Gemäß dieser Studie können bei der Achalasie drei Typen unterschieden werden, die durch folgende Merkmale gekennzeichnet sind:

- Typ I durch Aperistaltik, fehlende Sphinkterrelaxation und einen dilatierten Ösophagus;
- Typ II durch Aperistaltik, fehlende Sphinkterrelaxation und eine panösophageale Druckerhöhung;
- Typ III durch fehlende Sphinkterrelaxation und spastische Kontraktionen bei über 20% der Schluckvorgänge.

Die Patienten mit einer Typ-II-Achalasie sprachen in 96% der Fälle und damit signifikant besser auf die medizinische oder chirurgische Therapie an als die Patienten mit einer Achalasie vom Typ I oder Typ III, bei denen die Ansprechraten lediglich 56% und 29% betrugen [27].

Bezüglich der prädiktiven Faktoren für eine anhaltende Symptombefreiung nach einer abgeheilten Ösophagitis ergab eine deutsche Studie mit 2766 Patienten, dass unter der sechsmonatigen Erhaltungstherapie mit 20 mg Esomeprazol signifikant weniger Rezidive auftraten als unter der Behandlung mit 20 mg Pantoprazol. Die Rezidivwahrscheinlichkeit stieg mit der Anzahl der Risikofaktoren an (Body-Mass-Index über 30 kg/m², schweres Sodbrennen, epigastrische Schmerzen, bereits seit über 5 Jahren bestehende Refluxkrankheit, negativer *Helicobacter-pylori*-Status, Alter <65 Jahre); darum sollte eine Erhaltungstherapie auch das Risikoprofil des Patienten berücksichtigen [28].

Vor dem Hintergrund, dass es sich bei der gastroösophagealen Refluxkrankheit um ein Spektrum von ineinander übergehenden Krankheiten handelt, wurde im Rahmen eines Gesundheitsprogramms in Taiwan mit 3669 freiwilligen Teilnehmern der Einfluss verschiedener Risikofaktoren auf den natürlichen Verlauf der Erkrankung anhand einer Modellrechnung ermittelt. Gemäß diesem Modell lag das 10-Jahres-Risiko für eine Progression einer nichterosiven Refluxkrankheit zu einer erosiven Refluxkrankheit vom Grad A/B bei 19% und zu einer erosiven Refluxkrankheit vom Grad C/D bei 13%, während die 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit für eine Regression von einer erosiven Refluxkrankheit vom Grad A/B zu einer nichterosiven Refluxkrankheit 60% betrug [29].

Helicobacter pylori und Ulkerkrankungen

Die Inzidenz der durch *Clostridium difficile* verursachten Diarrhö ist in den vergangenen Jahren trotz der zurückhaltenden Anwendung von Antibiotika und der verbesserten Krankenhaushygiene erheblich angestiegen, was in Anbetracht der gleichzeitig erfolgten Zunahme des Einsatzes von Protonenpumpeninhibi-

toren die Frage nach einem epidemiologischen Zusammenhang aufwirft [30]. Einen gewissen Einfluss der Säuresuppression auf das Infektionsrisiko lässt eine retrospektive US-amerikanische Fallkontrollstudie vermuten, in der das Risiko für eine durch *Clostridium difficile* hervorgerufene Diarrhö unter einer Behandlung mit einem Protonenpumpeninhibitor um den Faktor 3,6 erhöht war [31]. Die Bedeutung der Säuresuppression als Risikofaktor für gastrointestinale Infektionen wird durch die Resultate einer weiteren Studie gestützt, wonach eine bakterielle Fehlbesiedlung des Dünndarms bei den mit einem Protonenpumpeninhibitor behandelten Patienten signifikant häufiger vorkam als bei den Kontrollpersonen [32].

➤ Zunehmende Antibiotikaresistenzen stellen auch bei der *Helicobacter-pylori*-Eradikation ein erhebliches Problem dar

In verschiedenen Ländern stellen die zunehmenden Resistenzen gegen Antibiotika, die bei der Eradikation des *Helicobacter pylori* üblicherweise eingesetzt werden, ein erhebliches Problem dar: Wie aus vier aktuellen Studien hervorgeht, betragen sie in Brasilien, China, Thailand und Taiwan für Metronidazol bereits 27–54%, für Clarithromycin und Levofloxacin 3–15% und für Amoxicillin und Tetrazyklin 3–7% [33, 34, 35, 36]. Den ungünstigen Zusammenhang zwischen Therapieversagen und Resistenzentwicklung zeigt eine italienische Studie, in der bei den 104 *Helicobacter-pylori*-positiven Patienten, die auf eine oder mehrere vorgängige Eradikationstherapien nicht angesprochen hatten, signifikant häufiger Resistenzen gegenüber Clarithromycin und Metronidazol, aber auch gegenüber Levofloxacin festgestellt wurden als bei den 109 *Helicobacter-pylori*-positiven Patienten ohne vorgängige Eradikationstherapie [37]. Als wirksame Behandlungsoption bei der Eradikation des *Helicobacter pylori* scheint sich die sequenzielle Therapie zu erweisen, die gemäß einer Metaanalyse mit 10 kontrollierten Studien mit 2747 Patienten nach 10 Tagen zu einer Eradikationsrate von 93% führte, während unter der konventionellen Tripeltherapie eine

Ansprechraten von lediglich 77% erreicht wurde [38]. Demgegenüber wurde in einer koreanischen Studie mit 107 *Helicobacter-pylori*-positiven Patienten unter der sequenziellen Therapie mit Rabeprazol und Amoxicillin während der ersten 5 Tage und Rabeprazol, Clarithromycin und Tinidazol während der folgenden 5 Tage eine ähnliche Eradikationsrate verzeichnet wie unter der 7-, 10- oder 14-tägigen Behandlung mit einem Protonenpumpeninhibitor, Amoxicillin und Clarithromycin [39].

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

Eine alternative Behandlungsoption bei der relativ häufig vorkommenden Unverträglichkeit von Azathioprin zeigt eine englische Studie, wonach über die Hälfte der 61 Patienten, die unter der Therapie mit Azathioprin an Übelkeit, Erbrechen oder grippeartigen Symptomen litten, erfolgreich auf 6-Mercaptopurin umgestellt werden konnte [40]. Die mit einem hohen Risiko für eine noduläre regenerative Hyperplasie der Leber assoziierte Behandlung mit 6-Thioguanin wurde in einer niederländischen Studie untersucht: Während einer medianen Behandlungsdauer von 26 Monaten wurde 6-Thioguanin in einer Dosierung von täglich 0,3 mg/kg Körpergewicht von 82 der 113 Patienten gut vertragen, die gegenüber Azathioprin oder 6-Mercaptopurin eine Intoleranz entwickelt oder auf diese Wirkstoffe nicht angesprochen hatten. Die bei 42 der 82 Patienten mit guter 6-Thioguanin-Verträglichkeit entnommene Leberbiopsie ergab in keinem einzigen Fall eine noduläre regenerative Hyperplasie, weshalb nach Versagen der Azathioprin- oder 6-Mercaptopurin-Therapie die Behandlung mit 6-Thioguanin in adäquater Dosierung durchaus in Erwägung gezogen werden kann [41].

Die Induktionstherapie mit Infliximab in Kombination mit Azathioprin wurde in der randomisierten Doppelblindstudie „Study of Biologic and Immunomodulator Naïve Patients in Crohn's disease (SONIC)“ untersucht, die 508 Patienten mit einem mittelschweren bis schweren Morbus Crohn umfasste. Nach einer medianen Behandlungsdauer von 26 Wochen

führte die Kombination bei einem signifikant größeren Anteil der Patienten zu einer steroidfreien klinischen Remission als die alleinige Behandlung mit Infliximab bzw. Azathioprin. Vor allem Patienten mit einer hohen anfänglichen Entzündungsaktivität zogen einen Nutzen aus der Kombinationstherapie. Bei den 280 Patienten, welche die Option der verblindeten Studienweiterführung annahmen, blieb die steroidfreie klinische Remission bei einem signifikant größeren Anteil der mit Kombinationstherapie behandelten Patienten erhalten als bei den Patienten der Infliximab- und Azathioprin-Gruppen (mediante Nachbeobachtungsdauer von 50 Wochen) [42, 43, 44].

Im Einklang mit diesen Ergebnissen steht eine französische placebokontrollierte Studie, in der 113 Patienten mit einem steroidabhängigen aktiven Morbus Crohn neben Azathioprin oder 6-Mercaptopurin zusätzlich Infliximab erhielten. Im Vergleich mit einer mit Azathioprin- oder 6-Mercaptopurin-Monotherapie zeigte sich, dass durch die zusätzliche Infliximab-Verabreichung nach 12, 24 und 52 Wochen jeweils bei einem signifikant größeren Anteil der Patienten eine steroidfreie Remission erzielt werden kann [45]. Diese Resultate unterstreichen, dass durch eine bereits in einem frühen Stadium der Erkrankung erfolgende intensive Therapie die Wahrscheinlichkeit für eine lang anhaltende steroidfreie klinische Remission erhöht wird.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. M. Fried

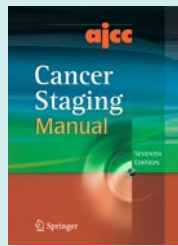
Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie,
UniversitätsSpital Zürich
Rämistr. 100, 8091 Zürich
Schweiz
michael.fried@usz.ch

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Das Literaturverzeichnis ...

... finden Sie in der html-Version dieses Beitrags im Online-Archiv auf der Zeitschriftenhomepage
www.DerGastroenterologe.springer.de

AJCC Cancer Staging Zeitgemäße Klassifikation von Tumorerkrankungen



Eine korrekte Klassifikation von Tumorerkrankungen in verschiedene Stadien aufgrund international gültiger Regeln erlaubt dem behandelnden Arzt prognostische Aussagen zu treffen und angemessene Behandlungstherapien zu wählen. Untersuchungs- und Forschungsergebnisse von Krebserkrankungen sind somit auch auf internationaler Ebene besser miteinander vergleichbar.

Das AJCC Cancer Staging Manual und das dazugehörige Handbook, beide herausgegeben vom American Joint Committee on Cancer, stellen Standardwerke bezüglich der Klassifikation von Neoplasien hinsichtlich ihrer anatomischen Ausbreitung dar. In der 7. Auflage geben beiden Werke, neben den derzeit verfügbaren Informationen über das Klassifikationssystem, auch den aktuellen Wissensstand in Bezug auf die Ätiologie und Pathologie von Krebserkrankungen wieder. Das kompakte Handbook beinhaltet den kompletten Text des Manuals, allerdings im handlicheren Format. Das AJCC Cancer Staging Manual stellt zusätzlich zum Handbook am Ende jedes einzelnen Kapitels die Stadienformen der jeweils vorgestellten Krebserkrankungen dar.

Die beiden Ausgaben beinhalten u.a. folgende Themen:

- Prinzipien und Regeln der TNM-Klassifikation
- Zweck der TNM-Klassifikation
- Übersicht zu den Neuheiten in der TNM-Klassifikation
- Krebsüberlebensraten

Bestellen Sie das AJCC Cancer Staging Manual (7. Aufl., 2010, 646 S., 130 Abb., mit CD-ROM, ISBN: 978-0-387-88440-0) zum Preis von 49,95 EUR bzw. das AJCC Cancer Staging Handbook (7. Aufl., 2010, 730 S., 130 Abb., ISBN: 978-0-387-88442-4) zum Preis von 34,95 EUR auf www.springer.com

Oberer Gastrointestinaltrakt – neoadjuvante Therapie



Die neoadjuvante Therapie beim Karzinom des oberen Gastrointestinaltraktes gilt heute als belegt. Dabei steht die Chemotherapie bei den Adenokarzinomen und die Radiochemotherapie bei den Plattenepithelkarzinomen im Vordergrund. Da nur sogenannte „Responder“ von der neoadjuvanten Therapie profitieren, müssen die individuellen Patienten identifiziert werden, die auf die Therapie ansprechen. Die organisatorischen Voraussetzungen für die richtige Therapieentscheidung müssen so früh wie möglich geschaffen werden. Die Patienten müssen nach einer interdisziplinären Tumorentscheidung der adäquaten Therapie zugeführt werden. Das Leitthemenheft „Oberer Gastrointestinaltrakt – neoadjuvante Therapie“ der Fachzeitschrift „Der Chirurg“ (Ausgabe 11/09) erläutert die Prinzipien der neoadjuvanten Therapie und stellt aktuelle Therapiekonzepte vor. Es beinhaltet u.a. Beiträge zu folgenden Themen:

- Prinzipien der neoadjuvanten Therapie
- Präoperative kombinierte Radiochemotherapie beim Plattenepithelkarzinom
- Plattenepithelkarzinom des Ösophagus
- Aktuelle Konzepte beim Barrett Karzinom
- Therapie beim Magenkarzinom

Bestellen Sie diese Ausgabe zum Preis von EUR 32,- zzgl. Versandkosten bei: Springer Customer Service Center Kundenservice Zeitschriften Haberstr. 7 69126 Heidelberg Tel.: +49 6221-345-4303 Fax: +49 6221-345-4229 E-Mail: leserservice@springer.com www.DerChirurg.de